

# ВЛИЯНИЕ L-NAME И КАТАЛАЗЫ НА ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ИЗОЛИРОВАННОГО СЕРДЦА КРЫС ПРИ ГИПОКСИИ И РЕОКСИГЕНАЦИИ

Суворова Т.А., Лобанок Л.М.

*Институт радиобиологии НАНБ, Минск*

## **Введение**

Многие предпатологические и патологические состояния сердечно-сосудистой системы связаны с гипоксическими повреждениями миокарда и сосудов, в том числе и эндотелия. Одной из актуальных задач является исследование роли основного вазодилатора эндотелиального происхождения оксида азота (NO) как фактора гипоксического и реперфузионного повреждения и как сигнальной молекулы, которая подвержена инактивации при этих состояниях. Возможно, регулируя концентрацию NO, супероксиданионов, используя экзогенные эндотелий-независимые вазодилаторы, можно достигнуть значительного снижения степени повреждения миокарда и сосудов при гипоксии и реоксигенации.

В этой связи была поставлена цель - дать оценку NO-опосредованным механизмам регуляции коронарного потока и сократительной функции сердца при недостаточном кислородном обеспечении и оценить способность каталазы снижать гипоксическое и реперфузионное повреждения миокарда и эндотелия.

## **Материалы и методы исследований**

Эксперименты выполнены на белых крысах-самках в возрасте 6-8 месяцев. Под тиопентал-натриевым наркозом (60 мг/кг) сердца изолировали и перфузировали по методу Лангендорфа в условиях постоянного давления (60 мм.рт.ст.) оксигенированным раствором Кребса-Хензелейта при pH 7,4 и  $t=37^{\circ}\text{C}$ . Регистрировали: внутрижелудочное давление ( $P_{\text{max}}$ , мм рт.ст.), скорости его нарастания ( $+dP/dt_{\text{max}}$  мм рт.ст./с) и падения ( $-dP/dt_{\text{max}}$ , мм рт.ст./с), объемную скорость коронарного протока (ОСКП, мл/мин.), частоту сердечных сокращений (ЧСС, сок./мин.). Гипоксию и реоксигенацию сердца моделировали заменой перфузионного оксигенированного ( $pO_2 = 600 \pm 50$  мм рт.ст.) раствора неоксигенированным ( $pO_2 = 100 \pm 20$  мм рт.ст.) и затем вновь оксигенированным. Продолжительность периодов гипоксии и реоксигенации составляла 15 мин. Каталазу добавляли в перфузионный раствор в концентрации 200 У/мл. При изучении роли NO-опосредованных механизмов в регуляции функционального состояния сердца в перфузионный раствор вводили специфический конкурентный блокатор NO-синтазы  $N^{\omega}$ nitro-L-arginine methyl ester (L-NAME,  $5 \times 10^{-6}$  М).

### *Результаты и их обсуждение*

Введение в перфузионный раствор катазалы не вызывало изменений коронарного потока и основных показателей хроно- и инотропной функции изолированного сердца экспериментальных животных и в контроле, и на фоне блокады NO-синтазы. Однако эффекты гипоксии и реоксигенации на функциональные показатели работы сердца в контроле, при блокаде синтеза NO и при введении каталазы имели свои особенности.

Гипоксия вызывала прежде всего значительную дилатацию коронарных сосудов в контроле (26%), но меньшей степени на фоне блокады NO-синтазы (9%), а также снижение функциональных показателей изолированного сердца. Степень изменения функциональных показателей изолированного сердца при гипоксии и реоксигенации была одинаковой как при введении в перфузионный раствор каталазы, так и без нее. Известно, что функциональные изменения при гипоксии миокарда вызываются нарушением процессов энергетического обеспечения кардиомиоцитов, изменениями их электрофизиологических свойств, дисбалансом ионов и нарушением механизмов контроля объема клеток миокарда в этих условиях. Переход на более редкий ритм сокращений при дефиците  $O_2$  предполагает экономное использование энергетического потенциала клетки, и вместе со снижением сократительной функции сердца может иметь положительное значение.

Как известно, концентрация кислорода является важным фактором регуляции сосудистого тонуса. Данные о влиянии гипоксии на степень сокращения сосудов достаточно противоречивы. В литературе имеются сообщения об увеличении [1], снижении сосудистого тонуса [2] и о бифазных эффектах в ответ на снижение  $pO_2$  [3]. Снижение сосудистого тонуса может быть обусловлено высвобождением эндотелий-зависимых релаксирующих факторов (NO и простагландинов), а также участием гиперполяризующего фактора. В работах ряда исследователей показано, что гипоксия оказывает сосудорасширяющий эффект независимо от эндотелия непосредственно на гладкие мышцы сосудов через снижение концентрации АТФ из-за ингибирования аэробного гликолиза и окислительного фосфорилирования и увеличение продукции лактата при стимуляции анаэробного гликолиза [4]. Результаты исследований на коронарных артериях позволили предположить также вовлечение в процесс гипоксической вазодилатации процесса гиперполяризации, обусловленной активацией  $K_{ATP}$ -каналов в результате снижения концентрации АТФ [5]. Однако механизмы этих процессов до сих пор не установлены и требуют дальнейшего исследования.

Блокада синтеза NO уменьшала наступающее при гипоксии миокарда увеличение коронарного потока и вследствие этого вызывала более выраженное падение сократительной функции миокарда, причем эти

эффекты не модифицировались добавлением в перфузат каталазы. Гипоксическая дилатация, по всей видимости, является эндотелий-зависимым процессом, и опосредуется, по крайней мере частично, NO. Маловероятно, что сосудорасширяющий эффект гипоксии обусловлен сниженной инактивацией базально высвобождающегося NO. Каталаза, добавленная в концентрации, эффективно снижающей свободные радикалы в перфузате, не оказывала эффекта на степень гипоксической вазодилатации. Таким образом, гипоксия может стимулировать повышенное высвобождение NO и других эндотелиальных факторов расслабления, что указывает на вовлечение эндотелия в кислород-чувствительные процессы, протекающие в сосудистой стенке. Исключительно важным в свете этих представлений является тот факт, что низкое  $pO_2$ , существующее в мелких артериях и артериолах может стимулировать длительное высвобождение NO, и это может иметь большое значение для баланса тонуса сосудов и регуляции тканевой перфузии.

Реоксигенация сердца приводила к увеличению характеристик функциональной активности сердца до значений, как правило, не достигающих исходных, а также вызывала значительное, ниже исходного уровня, снижение ОСКП. Предварительное введение каталазы способствовало полному восстановлению сократимости миокарда после реперфузионного повреждения, а также нормализовывало коронарный поток.

Как известно, реперфузионное повреждение сердца потенцируется патогенным действием свободных радикалов кислорода и продуктов перекисного окисления липидов на фоне снижения нейтрализующей способности клеточных защитных механизмов, что приводит к инактивации NO, изменению мембранной проницаемости, потере целостности клеточных мембран, набуханию клеток и их смерти. Введение в перфузионный раствор каталазы предотвращало эндотелиальную и миокардиальную дисфункцию.

Реоксигенация миокарда в условиях блокады синтеза NO не приводила к значительному, ниже исходного уровня, снижению ОСКП, что, возможно, объясняется снижением образования цитотоксического эффектора пероксинитрита, и, следовательно, уменьшением функциональных нарушений капилляров и коронарного потока, а также ингибированием способности NO-синтазы продуцировать  $O^{2-}$ . Кроме того, известно, что снижение активности перехватчиков кислорода и рост перекисного окисления липидов, наблюдаемые при реперфузии в изолированном сердце крыс, происходят в меньшей степени в условиях ингибирования синтеза NO. Предварительное введение в перфузионный раствор каталазы приводило к полному восстановлению коронарного потока до исходного (с L-NAME) уровня.

Таким образом, блокада синтеза NO снижает эффекты повреждения клеток миокарда и эндотелия при реоксигенации, а каталаза оказывает защитный эффект на ткани миокарда и эндотелия при постгипоксической реоксигенации.

Работа выполнена по гранту № Б98-156 Белорусского республиканского фонда фундаментальных исследований.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Toda N., Matsumoto T., Yoshida, K. Comparison of hypoxia-induced contraction in human, monkey and dog coronary arteries // Am.J.Phys.- 1992.-V. 262.- Н 678-683.
2. Brown I.P., Thompson C. I., Belloni F. Role of nitric oxide in hypoxic coronary vasodilation in isolated perfused guinea pig heart //Am.J.Phys.- 1993.- V.482.- P. 409-419.
3. Leach R.M., Robertson T. P., Twort H. C., Ward J. P. T. Hypoxic vasoconstriction in rat pulmonary and mesenteric arteries //Am.J.Phys.- 1994.- V.266.- L223-231.
4. Otter D., Austin C. Mechanisms of hypoxic vasodilation of isolated rat mesenteric arteries: a comparison with metabolic inhibition // J.Physiol- 1999.- V.516, №1- P.249-259.
5. Daut J., Maier-Rudolph W., Von Beckerath, N. et al. Hypoxic dilation of coronary arteries is mediated by ATP-sensitive potassium channels // Science- 1990.- № 247.-P. 1341-1344.

### **ВЛИЯНИЕ СИСТЕМЫ ОКСИДА АЗОТА НА СОКРАТИТЕЛЬНЫЕ РЕАКЦИИ СОСУДИСТЫХ ГЛАДКИХ МЫШЦ ПРИ РАСТЯЖЕНИИ В УСЛОВИЯХ ХРОНИЧЕСКОГО ДЕФИЦИТА МЕЗОСТРИАТНОГО ДОФАМИНА**

Ткаченко М.Н., Сарач В.Ф., Шаповал М.В.

*Институт физиологии им. А.А. Богомольца НАН Украины, Киев*

#### **Введение**

Старение и различные патологические состояния (атеросклероз, гипертензия, реперфузионные повреждения, ишемия и др.) сопровождаются структурными и функциональными изменениями деятельности сердечно-сосудистой системы. В последнее время показано, что эндотелий и биологически активные вещества эндотелиального происхождения, как вазодилататорного (простациклин, оксид азота - NO), так и вазоконстрикторного действия (эндотелин, тромбоцитактивирующий